

УДК 618.2:616.34-06

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70592>

Дисбактериоз кишечника во время беременности: норма или патология?

А.А. Безменко, Н.Д. Садовая

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. В последние годы среди ученых значительно вырос интерес к исследованию микрофлоры кишечника, что связано с активным развитием молекулярно-генетических методов диагностики. В некоторых научных работах была определена значимость кишечной микробиоты в поддержании гестационного процесса, но количество исследований, посвященных данной проблеме, невелико.

Цель — оценить качественный и количественный состав микрофлоры кишечника у беременных.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 200 женщин в возрасте от 18 до 43 лет на сроке беременности от 6 до 22 нед. Всем беременным проводили качественную и количественную оценку состояния микрофлоры кишечника и влагалища методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Дисбактериоз кишечника выявлен у 100 % обследованных беременных, при этом в 64,5 % ($n = 129$) случаев нарушения соответствовали I степени дисбактериоза, в 26,5 % ($n = 53$) — II степени и в 9 % ($n = 18$) — III степени. Отмечено снижение интенсивности колонизации толстой кишки резидентной микрофлорой у всех беременных; кроме того, у женщин с умеренным и тяжелым дисбактериозом выявлены условно-патогенные микроорганизмы *Clostridium difficile*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp. и *Campylobacter* spp. в количествах, превышающих формально допустимые значения. Анализ течения беременностей показал, что дисбактериоз кишечника II или III степени является фактором риска осложненного течения беременности на ранних сроках ($ОШ = 0,2$; $p = 0,00$), что доказывает роль кишечного микробиоценоза в невынашивании беременности.

Заключение. Беременность служит предрасполагающим фактором к изменению микрофлоры кишечника, о чем свидетельствует выявление дисбактериоза кишечника у 100 % беременных. Принимая во внимание тот факт, что у большинства женщин с нормально протекающей беременностью был диагностирован дисбактериоз кишечника I степени, можно предположить, что данная степень нарушения микробиоценоза является нормой беременности. Умеренный или тяжелый дисбактериоз кишечника ассоциируется с осложненным течением беременности на ранних сроках.

Ключевые слова: дисбактериоз кишечника; микрофлора кишечника; беременность; невынашивание беременности; нарушение микрофлоры.

Как цитировать:

Безменко А.А., Садовая Н.Д. Дисбактериоз кишечника во время беременности: норма или патология? // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 6. С. 5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70592>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70592>

Intestinal dysbiosis during pregnancy: the norm or pathology?

Alexandr A. Bezmenko, Natalya D. Sadovaya

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: An interest in the study of intestinal microflora has grown among scientists in recent years. This is due to the active development of molecular genetic techniques. The obvious importance of gut microbiota for pregnancy has been established in some scientific works; however, the number of studies devoted to this issue is small.

AIM: This study was aimed to assess the qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora in pregnant women.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 200 women aged 18 to 43 years in pregnancy from six to 22 weeks. A qualitative and quantitative analysis of the intestinal and vaginal microbiota was performed by real-time PCR.

RESULTS: Intestinal dysbacteriosis was detected in 100% of the examined pregnant women. Grade I was detected in 64.5% ($n = 129$), grade II in 26.5% ($n = 53$), and grade III in 9% ($n = 18$) of cases. A decrease in the concentrations of resident bacteria was noted in all pregnant women; in addition, in women with moderate and severe dysbacteriosis, opportunistic microorganisms (*Clostridium difficile*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp., and *Campylobacter* spp.) were detected in quantities exceeding the formally permissible values. The analysis of the course of pregnancies showed that grade I and grade II intestinal dysbacteriosis is a risk factor for early pregnancy complications (OR = 0.2, $p = 0.00$), thus confirming the role of intestinal microbiocenosis in miscarriage.

CONCLUSIONS: Pregnancy is a predisposing factor for changes in the intestinal microflora, as evidenced by the detection of intestinal dysbiosis in 100% of pregnant women in the main and control study groups. Considering that the majority of women with a normal pregnancy were diagnosed with grade I intestinal dysbiosis, it can be assumed that this degree of dysbiosis is the norm of pregnancy. Thus, the identification of moderate or severe intestinal dysbiosis should be associated with complications of early pregnancy.

Keywords: intestinal dysbiosis; intestinal microflora; pregnancy; miscarriage.

To cite this article:

Bezmenko AA, Sadovaya ND. Intestinal dysbiosis during pregnancy: the norm or pathology? *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(6):5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70592>

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы среди ученых значительно вырос интерес к исследованию микрофлоры кишечника. Так, по запросу *gut microbiota* («кишечная микробиота») на информационном ресурсе PubMed можно найти лишь 13 статей, датированных 2001 г., к 2015 г. их количество выросло до 253 статей, а за 2020 г. опубликовано 9453 статьи. Этому способствует активное развитие молекулярно-генетических методов диагностики, таких как хроматография, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени, секвенирование и метагеномика [1, 2]. Ежедневно появляются новые данные о связи изменений качественного и количественного состава микрофлоры с патологией желудочно-кишечного тракта, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нарушениями обмена веществ (ожирением, сахарным диабетом 2-го типа), аллергическими (атопический дерматит, бронхиальная астма) и аутоиммунными заболеваниями (сахарный диабет 1-го типа, целиакия, воспалительные заболевания кишечника) [3–7].

Ряд подобных исследований был проведен и среди беременных. В исследовании D. Zhang (2015) [8] указано, что кишечная микрофлора во время беременности подвергается значительным изменениям, при этом некоторые из них направлены на поддержание нормального течения гестационного периода. Во время беременности значительно возрастает общая бактериальная масса в кишечном биотопе, происходит трансформация видового состава микроорганизмов и их метаболического потенциала [9].

Однако существуют экзогенные и эндогенные факторы, которые приводят к существенному дисбалансу в составе кишечной микробиоты, что способствует дезадаптации женского организма и может стать причиной таких осложнений, как самопроизвольное прерывание беременности, преэклампсия, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода и др. [10–22].

Таким образом, в настоящее время крайне перспективно и актуально исследование микрофлоры кишечника у беременных для определения изменений, которые укладываются в понятие «норма беременности», и выявления нарушений, ассоциированных с осложненным течением гестационного периода, в связи с чем необходимы активные лечебно-профилактические мероприятия.

Цель — оценить качественный и количественный состав микрофлоры кишечника у беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 200 беременных в возрасте от 18 до 43 лет (средний возраст — 29 ± 5 лет) на сроке беременности от 6 до 22 нед., находящихся под наблюдением или получавших лечение в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Критериями исключения при отборе исследуемых являлись беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; многоплодная беременность; беременность, протекающая на фоне подтвержденных генетических, анатомических, эндокринных, иммунологических, тромбофилических и инфекционных факторов риска невынашивания, острых воспалительных заболеваний, обострения экстрагенитальной патологии.

Беременные были обследованы в соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) от 01.11.2012 № 572н (с изменениями на 12.01.2016). Дополнительно проводили качественный и количественный анализ микробиоценоза прямой кишки и влагалища с использованием метода ПЦР в режиме реального времени. Для определения влагалищной микрофлоры применяли тест-систему «Фемофлор-16» («ДНК-технология», Москва). Комплексное исследование, направленное на оценку состояния микробиоценоза кишечника, выполняли с помощью комплекта олигонуклеотидных зондов для определения *Bacteroides* spp., *Parabacteroides* spp., *Prevotella* spp. (тип *Bacteroidetes*), *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Blautia* spp., *Akkermansia* spp., *Enterococcus* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Clostridium difficile*, бактерий семейства *Campylobacteriaceae*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp.

Диапазон референтных значений концентрации микроорганизмов в толстой кишке для метода ПЦР в режиме реального времени (табл. 1) был взят из рабочей инструкции к тест-системе «Колонофлор» (РФ, регистрационное удостоверение № РЗН 2019/9479).

Таблица 1. Референтные интервалы для исследования микробиоценоза толстой кишки методом полимеразной цепной реакции в реальном времени

Показатель	Референтный интервал, копий ДНК/мл
<i>Bacteroides</i> spp.	10^9 – 10^{12}
<i>Prevotella</i> spp.	До 10^{11}
<i>Akkermansia</i> spp.	До 10^{11}
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	10^8 – 10^{11}
Соотношение <i>Bacteroides</i> spp. / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,01–100
<i>Blautia</i> spp.	10^8 – 10^{11}
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10^9 – 10^{10}
<i>Parabacteroides</i> spp.	10^7 – 10^8
<i>Lactobacillus</i> spp.	10^7 – 10^8
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Не обнаружено
<i>Enterococcus</i> spp.	Не более 10^8
<i>Clostridium difficile</i>	Не более 10^4
<i>Enterobacter</i> spp.	Не более 10^4
<i>Pseudomonas</i> spp.	Не более 10^4
<i>Streptococcus</i> spp.	Не более 10^4
<i>Staphylococcus</i> spp.	Не более 10^4
<i>Campylobacter</i> spp.	Не более 10^4

Степень нарушения кишечной микрофлоры оценивали согласно классификации, утвержденной приказом МЗ РФ от 9 июня 2003 г. № 231, с учетом данных рабочей инструкции по исследованию микробиоты толстой кишки методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени:

- 1) I степень (легкая) — появление условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) в количестве менее 10^4 копий ДНК/мл на фоне дефицита представителей нормобиоты (снижение количества микроорганизмов менее чем на два порядка);
- 2) II степень (умеренная) — наличие УПМ в количестве $>10^4$, но $<10^6$ копий ДНК/мл при дефиците нормобиоты (снижение менее чем на два порядка);
- 3) III степень (тяжелая) — избыточный рост ассоциаций УПМ ($>10^6$ копий ДНК/мл) при выраженном дефиците нормобиоты (при снижении более чем на два порядка).

Статистический анализ данных проводили с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 22 (Armonk, NY, США). В работе использовали методы вариационной статистики с дифференцированной оценкой методов статистического анализа в зависимости от типа распределения признаков в выборках. Различия считали статистически значимыми при определении вероятности 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке кишечной микрофлоры методом ПЦР дисбактериоз кишечника был выявлен у 100 % обследованных беременных, при этом в 64,5 % ($n = 129$) случаев

Таблица 2. Качественный и количественный состав кишечной микрофлоры у беременных

Концентрация микроорганизмов, log ₁₀ копий ДНК/мл (Me ± m)	Первая группа	Вторая группа	p
<i>Bacteroides</i> spp.	6,6 ± 1,3	5,5 ± 2,0	0,03
<i>Prevotella</i> spp.	5,5 ± 2,0	5,0 ± 2,2	0,8
<i>Akkermansia</i> spp.	2,5 ± 2,0	2,5 ± 2,4	0,3
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5,8 ± 1,3	6,0 ± 2,0	0,4
Соотношение <i>Bacteroides</i> spp. / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	1,13 ± 0,02	0,9 ± 0,01	0,1
<i>Blautia</i> spp.	5,8 ± 1,3	5,4 ± 1,9	0,6
<i>Bifidobacterium</i> spp.	6,7 ± 0,5	4,5 ± 2,8	0,001
<i>Parabacteroides</i> spp.	4,5 ± 0,9	4,7 ± 2,2	0,3
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,1 ± 0,5	3,8 ± 2,1	0,00
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1,1 ± 1,7	2,2 ± 2,0	0,6
<i>Enterococcus</i> spp.	1,8 ± 1,8	4,0 ± 2,0	0,00
<i>Clostridium difficile</i>	1,9 ± 1,5	4,2 ± 2,0	0,00
<i>Enterobacter</i> spp.	2,1 ± 1,4	4,0 ± 2,3	0,002
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,6 ± 0,7	1,2 ± 1,1	0,2
<i>Streptococcus</i> spp.	2,0 ± 1,4	4,9 ± 1,8	0,00
<i>Staphylococcus</i> spp.	1,6 ± 1,6	2,9 ± 1,4	0,012
<i>Campylobacter</i> spp.	1,4 ± 2,0	4,0 ± 0,8	0,026

нарушения соответствовали I степени дисбактериоза, в 26,5 % ($n = 53$) — II степени и в 9 % ($n = 18$) — III степени. Женщины с дисбактериозом кишечника составили первую группу, беременные с умеренным и тяжелым дисбактериозом кишечника были объединены во вторую группу.

При анализе качественного и количественного состава кишечной микрофлоры (табл. 2) было отмечено снижение интенсивности колонизации толстой кишки резидентной микрофлорой относительно референтных значений у всех беременных. Концентрация таких микроорганизмов, как *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Bacteroides* spp., у беременных второй группы была статистически значимо ниже даже по сравнению с первой группой.

Изменения микрофлоры кишечника у беременных второй группы также характеризовались выявлением условно-патогенных *Clostridium difficile*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp. и *Campylobacter* spp. в количествах, превышающих формально допустимые значения. В отношении указанных микроорганизмов, а также *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. существуют статистически значимые межгрупповые различия (рисунок).

Для уточнения клинических проявлений дисбактериоза кишечника были проанализированы гастроэнтерологические жалобы. Беременные отмечали вздутие живота в 40 % ($n = 80$) случаев, нарушение стула: запоры 80 % ($n = 160$) и диарею 20 % ($n = 40$), тошноту 33 % ($n = 66$), изжогу 7 % ($n = 14$). Следует отметить, что все жалобы были неспецифическими, встречались с одинаковой частотой вне зависимости от степени нарушения кишечной микрофлоры.

При определении возможных факторов, способствующих нарушению микрофлоры кишечника, было установлено, что у женщин с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе высока вероятность развития дисбактериоза кишечника умеренной и тяжелой степеней во время беременности [общее отношение шансов (ОШ) Мантеля – Хенцеля составило 4,1, 95 % доверительный интервал от 1,5 до 11,9, $p = 0,007$]. Так, патология желудочно-кишечного тракта была выявлена у 25,5 % ($n = 51$) женщин. В структуре гастроэнтерологической патологии у беременных преобладали хронический гастрит (у 30 женщин), синдром раздраженного кишечника ($n = 18$) и хронический гастродуоденит ($n = 17$). Реже встречались гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональное расстройство билиарного тракта, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит.

По данным исследования микрофлоры влагалища методом ПЦР в режиме реального времени, нормоценоз зарегистрирован в 73 % ($n = 146$) случаев, а дисбиотические изменения зафиксированы в 27 % ($n = 54$) случаев. Дисбиоз I степени диагностирован в 17,5 % ($n = 35$) наблюдений, а дисбиоз II степени — в 9,5 % ($n = 19$). У беременных с дисбиозом влагалища в 60 % случаев доминировали облигатные анаэробы (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia*, *Eubacterium* spp.,



Рисунок. Сравнительная диаграмма содержания значимых микроорганизмов в кишечнике у обследованных беременных

Таблица 3. Статистически значимые корреляционные связи между вагинальной и кишечной микрофлорой

Кишечная микрофлора (r)	Влагалищная микрофлора (r)						
	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella bivia</i> , <i>Porphyromonas</i> spp.	<i>Atopobium vaginae</i>	<i>Sneathia</i> spp., <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.	сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Eubacterium</i> spp.	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Lactobacillus</i> spp.						-0,5	
<i>Akkermansia</i> spp.			-1			-0,6	
<i>Pseudomonas</i> spp.							0,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,5	0,46	0,5	0,42	0,45	0,6	0,4
<i>Clostridium difficile</i>		0,4				0,6	
<i>Campylobacter</i> spp.		0,77					

Megasphaera spp.), в 30 % — факультативные анаэробные бактерии (сем. *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), в остальных 10 % случаев обнаружена смешанная флора.

При проведении сравнительного анализа вагинального и кишечного биотопов выявлена ассоциация дисбиоза влагалища с дисбактериозом кишечника [коэффициент корреляции Спирмена (r) — 0,4, $p = 0,04$]. Так, высокий уровень клинически значимых УПМ в вагинальном биотопе существовал на фоне дефицита нормофлоры и высокой концентрации УПМ в кишечном биоценозе (табл. 3).

Статистически значимые связи установлены между *Lactobacillus* spp. в кишке и *Streptococcus* spp. во влагалище — отрицательная умеренная связь ($r = -0,5$, $p = 0,04$), между *Akkermansia* spp. в кишке и *Streptococcus* spp. во влагалище — отрицательная умеренная связь ($r = -0,6$, $p = 0,02$), между *Akkermansia* spp. в кишке и *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. во влагалище — отрицательная сильная связь ($r = -1$, $p < 0,001$). Выявлена положительная умеренная связь между УПМ: *Pseudomonas* spp. в кишке и *Peptostreptococcus* spp. во влагалище ($r = 0,5$, $p < 0,05$), *Staphylococcus* spp. в киш-

ке и микроорганизмами сем. *Enterobacteriaceae* ($r = 0,42$, $p = 0,02$), *Streptococcus* spp. ($r = 0,6$, $p = 0,004$), *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp. ($r = 0,5$, $p = 0,003$), *Peptostreptococcus* spp. ($r = 0,4$, $p = 0,01$), *Atopobium vaginae* ($r = 0,46$, $p = 0,04$), *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. ($r = 0,5$, $p = 0,02$), *Eubacterium* spp. ($r = 0,45$, $p = 0,01$) во влагалище, *Clostridium difficile* в кишке и *Streptococcus* spp. ($r = 0,6$, $p = 0,001$), *Atopobium vaginae* ($r = 0,4$, $p = 0,049$) во влагалище. Обнаружена также положительная сильная связь между *Campylobacter* spp. в кишке и *Atopobium vaginae* ($r = 0,77$, $p = 0,046$). Данные результаты еще раз доказывают наличие связи между качественным и количественным составом кишечного и вагинального биотопов у женщин.

Анализ течения беременностей показал, что у 74 женщин (37 %) гестационный период осложнился начавшимся самопроизвольным выкидышем: у 52 женщин (70,2 %) из второй группы и 22 (29,8 %) из первой группы, что является статистически значимым межгрупповым различием ($p = 0,00$). Таким образом, умеренный или тяжелый дисбактериоз кишечника выступает фактором риска осложненного течения беременности на ранних сроках

(ОШ = 0,2, 95 % доверительный интервал от 0,08 до 0,5, $p = 0,00$), что доказывает роль нарушений кишечного микробиоценоза в невынашивании беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные подтверждают результаты ряда научных работ. Так, М.Н. Гапон и соавт. (2016) установили, что дисбактериоз кишечника присутствовал у всех беременных [23]. По данным И.С. Полищук и соавт. (2016), микробиоценоз кишечника у беременных характеризовался низким содержанием бифидобактерий и высоким уровнем УПМ, среди которых чаще всего встречались бактерии рода *Clostridium*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, атипичные эшерихии и энтерококки [24].

Б.Т. Сейтханова (2014) получила следующие результаты: у 48,6 % беременных диагностированы изменения кишечного микробиоценоза, выражавшиеся в снижении концентрации основных компонентов защитной флоры (лакто- и бифидобактерии) и более высокой концентрации УПМ. У 23,5 % беременных выявлен дисбактериоз кишечника I степени, у 60,8 % — II степени, у 15,7 % — III степени. При умеренной и тяжелой степенях дисбактериоза кишечника у беременных обнаружен бактериальный вагиноз [25], что также соотносится с данными нашей работы. Аналогичные результаты о взаимосвязи вагинального и кишечного микробиоценозов были получены и в ряде других работ [26–29].

С.А. Карпеев [30] определил, что заболевания органов пищеварения, такие как хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров или диареи, приводят к нарушению микрофлоры кишечника и ассоциированы с риском привычного невынашивания беременности.

Ряд научных работ подтверждает патологическое влияние дисбиотических изменений кишечной микрофлоры на течение беременности.

Т.Н. Савченко и соавт. (2013) анализировали микробиоценоз пищеварительного тракта у женщин с невынашиванием беременности, в результате чего был диагностирован дисбактериоз у 84 % беременных с клиническими проявлениями начавшегося выкидыша (первая подгруппа), у 95,7 % пациенток с прервавшейся беременностью (вторая подгруппа) и у 55 % здоровых беременных (группа сравнения). Дисбактериоз кишечника III степени в первой и второй подгруппах регистрировали достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (соответствующие показатели составили 25,3, 34,1 и 5,0 % соответственно) [31].

Carla R. Taddei и соавт. (2018) показали, что возникновение или обострение акушерских и/или системных заболеваний у беременных ассоциировано с низким микробным разнообразием, увеличением количества патогенных представителей типа *Firmicutes* и *Proteobacteria phyla* и уменьшением зубиотических бактерий, таких как *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Akkermansia*, в кишечной микробио-

те [18]. Работа М.Е. Baldassarre и соавт. (2019) свидетельствует, что дисбиоз кишечника связан с высоким риском невынашивания беременности, преждевременных родов и с такими неблагоприятными исходами недоношенности новорожденного, как непереносимость питания, некротический энтероколит и поздний сепсис [21]. Н.Н. Рухляда и соавт. (2020) указывают, что кишечный дисбиоз ассоциирован с осложненным течением беременности [22].

Таким образом, беременным на ранних сроках или женщинам, планирующим беременность, в случае наличия патологии желудочно-кишечного тракта в анамнезе или при выявлении дисбиотических изменений влагалищной микрофлоры целесообразно рекомендовать исследование кишечного микробиоценоза. Коррекция микрофлоры кишечника может способствовать физиологическому течению беременности на ранних сроках.

ВЫВОДЫ

1. Беременность выступает фактором, предрасполагающим к изменению микрофлоры кишечника, о чем свидетельствует выявление дисбактериоза кишечника у 100 % беременных. Поскольку у большинства женщин с нормально протекающей беременностью диагностирован дисбактериоз кишечника I степени, можно предположить, что данная степень нарушения микробиоценоза является нормой беременности. Умеренный или тяжелый дисбактериоз кишечника ассоциирован с осложненным течением беременности на ранних сроках (ОШ = 0,2, $p = 0,00$).
2. Изменения вагинального биотопа связаны с нарушениями микрофлоры кишечника, при этом степень дисбиотических изменений микрофлоры влагалища прямо пропорционально зависит от степени дисбактериоза кишечника ($r = 0,4$, $p = 0,04$).
3. Дисбактериоз кишечника во время беременности характеризуется бессимптомным течением, все жалобы гастроэнтерологического характера были неспецифическими, встречались с одинаковой частотой у беременных как с дисбактериозом I степени, так и в случае умеренного и тяжелого дисбактериоза.
4. Хронические заболевания пищеварительной системы в анамнезе способствуют существенным нарушениям кишечной микрофлоры во время беременности (ОШ = 4,1, $p = 0,007$).

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено без использования спонсорских средств и финансового обеспечения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С. и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 2. С. 85–91.
2. Юдин С.М., Егорова А.М., Макаров В.В. Анализ микробиоты человека. Российский и зарубежный опыт // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 11. С. 175–180.
3. Isolauri E., Kalliomaki M., Laitinen K. et al. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14. No. 14. P. 1368–1375. DOI: 10.2174/138161208784480207
4. Ott S.J., Musfeldt M., Wenderoth D.F. et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease // *Gut.* 2004. Vol. 53. P. 685–693. DOI: 10.1136/gut.2003.025403
5. Prakash S., Rodes L., Coussa-Charley M. et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics // *Biologics.* 2011. Vol. 5. P. 71–86. DOI: 10.2147/BTT.S19099
6. Proa A.D., Albert P.J., Marshall T. Autoimmune disease in the era of the metagenome // *Autoimmun. Rev.* 2009. Vol. 8. No. 8. P. 677–681. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.02.016
7. Рыбалкина Н.С. Состав и механизмы действия кишечной микрофлоры у больных с избыточной массой тела // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2018. Т. 37. № 1. С. 176–179.
8. Zhang D., Huang Y., Ye D. Intestinal dysbiosis: An emerging cause of pregnancy complications? // *Medical Hypotheses.* 2015. Vol. 84. No. 3. P. 223226. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.12.029
9. Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy // *Cell.* 2012. Vol. 150. P. 470–480. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008
10. Freemark M. Placental hormones and the control of fetal growth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. No. 5. P. 2054–2057. DOI: 10.1210/jc.2010-0517
11. Newbern D., Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2011. Vol. 18. No. 6. P. 409–416. DOI: 10.1097/MED.0b013e32834c800d
12. Trowsdale J., Betz A.G. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance // *Nat. Immunol.* 2006. Vol. 7. No. 3. P. 241–246. DOI: 10.1038/ni1317
13. Nelson S.M., Matthews P., Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome // *Hum. Reprod. Update.* 2010. Vol. 16. No. 3. P. 255–275. DOI: 10.1093/humupd/dmp050
14. Redman C.W., Sargent I.L. Latest advances in understanding preeclampsia // *Science.* 2005. Vol. 308 (5728). P. 1592–1594. DOI: 10.1126/science.1111726
15. Noris M., Perico N., Remuzzi G. Mechanisms of disease: preeclampsia // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2005. Vol. 1. No. 2. P. 98–114. DOI: 10.1038/ncpneph0035
16. Spaanderman M., Ekhardt T., van Eyckel J. al. Preeclampsia and maladaptation to pregnancy: a role for atrial natriuretic peptide? // *Kidney Int.* 2001. Vol. 60. No. 4. P. 1397–1406. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00943.x
17. Young V.C., Levine R.J., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia // *Annu. Rev. Pathol.* 2010. Vol. 5. P. 173–192. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149
18. Soderborg T.K., Clark S.E., Mulligan C.E. et al. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018. Vol. 80. No. 2. P. 1–9. DOI: 10.1111/aji.12993
19. Soderborg T.K., Clark E.S., Mulligan E.C. et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9. No. 1. P. 4462. DOI: 10.1038/s41467-018-06929-0
20. Lv L.J., Li Sh.-H., Li Sh.-Ch. et al. Early-onset preeclampsia is associated with gut microbial alterations in antepartum and postpartum women // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019. Vol. 9. P. 224. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00224
21. Baldassarre M.E., Di Mauro A., Capozza M. et al. Dysbiosis and prematurity: is there a role for probiotics? // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. No. 6. P. 1273. DOI: 10.3390/nu11061273
22. Патент РФ на изобретение RU2742110C1 / 02.02.2021. Бюл. № 4. Рухляда Н.Н., Винникова С.В., Цечоева Л.Ш., Луфт В.М. Способ диагностики состояния микрофлоры влагалища и кишечника у женщин с осложненной беременностью.
23. Гапон М.Н., Зарубинский В.Я., Полищук И.С. и др. Местный цитокиновый статус у беременных с дисбактериозом кишечника // *Medicus.* 2016. Т. 6. № 12. С. 58–61.
24. Полищук И.С., Гапон М.Н., Терновская Л.Н. Характер микробиоценоза толстой кишки беременных // Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на юге России: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. 13–14 октября 2016. Ростов-на-Дону, 2016. С. 274–278.
25. Сейтханова Б.Т., Шапамбаев Н.З., Олжаева Р.Р. и др. Микробиоценоз влагалища и кишечника беременных женщин // *Наука и здравоохранение.* 2014. № 1. С. 70–71.
26. Попкова С.М., Ракова Е.Б., Храмова Е.Е. и др. Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников // *Бюллетень СО РАМН.* 2013. Т. 33. № 4. С. 77–83.
27. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. Т. LXV. № 4. С. 6–14. DOI: 10.17816/JOWD6546-14
28. Кира Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища // *Акушерство и гинекология.* 2017. № 5. С. 32–38. DOI: 10.18565/aig.20175.32-8
29. Молчанов О.Л., Кира Е.Ф. Микроэкологическая система влагалища. Особенности функционирования в норме // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2018. № 1. С. 65–68.
30. Карпеев С.А. Малоизученные аспекты привычного невынашивания беременности // Актуальные вопросы педиатрии и перинатологии: сборник работ, посвященный 35-летию ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова / под ред. Д.О. Иванов, В.П. Новикова, И.А. Леонова. Санкт-Петербург: ИнформМед, 2015. С. 69–85.
31. Савченко Т.Н., Хашукоева А.З., Камоева С.В. и др. Взаимосвязь микробиоценоза слизистых генитального и пищеварительного трактов у женщин с невынашиванием беременности // *Лечение и профилактика.* 2013. Т. 2. № 6. С. 36–42.

REFERENCES

1. Poluektova EA, Lyashenko OS, Shifrin OS, et al. Sovremennyye metody izucheniya mikroflory zheludochno-kishechnogo trakta. *Rossiyskiy zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2014;(2):85–91. (In Russ.)
2. Yudin SM, Egorova AM, Makarov VV. Analysis of human microbiota. Russian and foreign experience. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy.* 2018;(11):175–180. (In Russ.)

3. Isolauri E, Kalliomaki M, Laitinen K, et al. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease. *Curr Pharm Des.* 2008;14(14):1368–1375. DOI: 10.2174/138161208784480207
4. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut.* 2004;53(5):685–693. DOI: 10.1136/gut.2003.025403
5. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics.* 2011;5:71–86. DOI: 10.2147/BTT.S19099
6. Proa AD, Albert PJ, Marshall T. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmun Rev.* 2009;8(8):677–681. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.02.016
7. Rybalkina NS. The composition of the intestinal microflora in patients with increased body weight. *Izvestiya Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii.* 2018;37(1 S1–2);176–179. (In Russ.)
8. Zhang D, Huang Y, Ye D. Intestinal dysbiosis: An emerging cause of pregnancy complications? *Med Hypotheses.* 2015;84(3):223–226. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.12.029
9. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150:470–480. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008
10. Freemark M. Placental hormones and the control of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2054–2057. DOI: 10.1210/jc.2010-0517
11. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(6):409–416. DOI: 10.1097/MED.0b013e32834c800d
12. Trowsdale J, Betz AG. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat Immunol.* 2006;7(3):241–246. DOI: 10.1038/ni1317
13. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Hum Reprod Update.* 2010;16(3):255–275. DOI: 10.1093/humupd/dmp050
14. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;308(5728):1592–1594. DOI: 10.1126/science.1111726
15. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2005;1(2):98–120. DOI: 10.1038/ncpneph0035
16. Spaanderman M, Ekhart Timo, Eycket van Jim, et al. Preeclampsia and maladaptation to pregnancy: a role for atrial natriuretic peptide? *Kidney Int.* 2001;60(4):1397–1406. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00943.x
17. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:173–192. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149
18. Taddei CR, Cortez RV, Mattar R, et al. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(2):e12993. DOI: 10.1111/ajri.12993
19. Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun.* 2018;9(1):4462. DOI: 10.1038/s41467-018-06929-0
20. Lv LJ, Li Sheng-Hui, Li Shao-Chuan, et al. Early-onset preeclampsia is associated with gut microbial alterations in antepartum and postpartum women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:224. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00224
21. Baldassarre ME, Di Mauro A, Capozza M, et al. Dysbiosis and prematurity: is there a role for probiotics? *Nutrients.* 2019;11(6):1273. DOI: 10.3390/nu11061273
22. Patent RF na izobretenie RU2742110S1 / 02.02.2021. Bjul. No. 4. Ruhl'jada NN, Vinnikova SV, Cechoeva LSh, Luft VM. Sposob diagnostiki sostojanija mikroflory vlagalishha i kishchnika u zhenshhin s oslozhnennoj beremennost'ju.
23. Gapon MN, Zarubinsky VYa, Polishchuk IS, Kapliencko LP. Local cytokine status in pregnant women with intestinal dysbiosis. *Medicus.* 2016;(6):58–61. (In Russ.)
24. Polishchuk IS, Gapon MN, Ternovskaya LN. The nature of the colon microbiocenosis of pregnant. Aktual'nye voprosy diagnostiki i profilaktiki infekcionnyh i parazitarnykh zabolevanii na yuge Rossii. (Conference proceedings) Materialy mezhdunarodnyh nauchno-prakticheskoi konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Oct 13–14. Rostov-on-Don; 2016: 274–278. (In Russ.)
25. Seythanova BT, Shapambaev NC, Olzhayeva RR, Kalmenova PE. Microbiocenosis vagina and intestine of pregnant women. *Nauka i zdoravoohranenie.* 2014;(1):70–71. (In Russ.)
26. Popkova SM, Rakova EB, Khramova EE, et al. Microecological combinations of vaginal and intestinal biotopes in women with lower female reproductive tract inflammatory diseases and in adolescents girls with ovarian dysfunction. *Bull Sib Otd Ross Akad Med Nauk.* 2013;33(4):77–83. (In Russ.)
27. Aylamazyan EK, Shipitsyna EV, Savicheva AM. Woman's microbiota and pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2016;65(4):6–14. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD6546-14
28. Kira EF. Probiotics in the restoration of vaginal microbiocenosis. *Obstetrics and Gynecology.* 2017;(5):32–38. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.5.32-8
29. Molchanov OL, Kira EF. Microecosystem of the vagina. Features of normal functioning. *Obstetrics and Gynaecology of Saint Petersburg.* 2018;(1):65–68. (In Russ.)
30. Karpeev SA. Maloizuchennye aspekty privychnogo nevnashivaniya beremennosti. In: Aktual'nye voprosy pediatrii i perinatologii: sbornik rabot, posvyashchennyi 35-letiyu FGBU "SZFMIC im. V.A. Almazova. Ed. by D.O. Ivanov, V.P. Novikova, I.A. Leonova. Saint Petersburg: InformMed; 2015. P. 69–85. (In Russ.)
31. Savchenko TN, Khashukoyeva AZ, Kamoyeva SV, et al. The relationship of microbiocenosis of mucous membranes of genital and digestive systems with miscarriage in women. *Lechenie i profilaktika.* 2013;(2):36–42. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

Александр Александрович Безменко, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2837-1260>;
eLibrary SPIN: 8739-9920; e-mail: bezmenko@yandex.ru

* **Наталья Дмитриевна Садовая**;
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. В;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-4402>;
eLibrary SPIN: 7063-7367; e-mail: nataliacrimea@gmail.com

AUTHORS INFO

Alexandr A. Bezmenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2837-1260>;
eLibrary SPIN: 8739-9920; e-mail: bezmenko@yandex.ru

* **Natalya D. Sadovaya**, MD;
address: 6 lit. B Academician Lebedev St.,
Saint Petersburg, 194044, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-4402>;
eLibrary SPIN: 7063-7367; e-mail: nataliacrimea@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author